Aus der IV. Medizinischen Universitätsklinik
der Universität Berlin (Robert-Koch-Krankenhaus)
Direktor: Prof. Dr. Dennig.

Über die Beziehungen der perniziösen Anämie zur Physiologie und Pathologie des Magens

Mitteilung von vier Krankheitsfällen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Hans-Joachim Linke
aus Berlin-Zehlendorf.

Tag der Promotion:
26. 2. 1940

Druck: Lengericher Handelsdruckerei, Lengerich i. W.

Dekan: Prof. Dr. Kreuz.
Referent: Prof. Dr. Dennig.
Korreferent: Prof. Dr. Siebeck.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Berlin.

Die Frage nach der Ätiologie der perniziösen Anämie, die seit der Entdeckung und Beschreibung dieses Krankheitsbildes durch Biermer die Wissenschaft immer wieder beschäftigte, ist auch heute noch nicht restlos geklärt. Jedoch hat die Forschung der letzten 10 Jahre eine große Zahl wichtiger neuer Erkenntnisse gebracht. Die für die Praxis umwälzende Entdeckung von Minot und Murphy hat auch der Wissenschaft neue Wege gewiesen. Auf diesem Wege auf Grund einiger Beobachtungen ein bescheidenes Stück weiterzugehen, ist die Aufgabe dieser Arbeit.

Die Tatsache, daß die p. A. mit irgendwelchen Störungen im Magen-Darmkanal zusammenhängt, war an sich seit langem bekannt. Nur über das „Wie" konnte sich keine einheitliche Auffassung durchsetzen. Einige der wichtigsten Theorien darüber sollen im folgenden kurz betrachtet werden .

Viele Autoren glaubten, daß eine pathologische Magen-Darm-Flora, bzw. deren Stoffwechselprodukte, eine p. A. verursachen könnten. Besonders Befunde von Bakt. coli oder Bac. Welchii in Magen und Dünndarm wurden oft zum Beweis angeführt. Derartige Befunde wurden von Faber, Richards, Davidson u. a. erhoben, Sinek und Reimann stellten eine gesetzmäßige Abhängigkeit des jeweiligen Krankheitszustandes von der Bakterienflora fest. Zum gegenteiligen Ergebnis kam Ryti. Versuche von Draper, Nyfeldt u. a., durch Injektion von Bakterienkulturen experimentell eine p. A. zu erzeugen, schlugen fehl. Überhaupt ist es, vielleicht mit einer Ausnahme, bisher nicht gelungen, eine p. A. im Tierversuch experimentell hervorzurufen. Seyderhelm, der bei verschiedenen Perniciosafällen Darmstenosen in Verbindung mit pathologischen Bakterienbefunden gesehen hatte, versuchte, durch Anlegung künstlicher Dünndarmstrikturen beim Hunde

die p. A. zu erzeugen. Meulengracht macht dagegen geltend, daß die Intoxikation nicht ohne weiteres auf bakterielle Ursachen zurückgeführt werden könne, sondern wahrscheinlich durch funktionelle Dünndarminsuffizienz entstünde. Grawitz, der die enterogene Intoxikation besonders nachdrücklich vertrat, zog die therapeutische Konsequenz und glaubte, mit Magen- und Darmspülungen die Perniciosa beeinflussen zu können. Wahrscheinlich hat es sich aber dabei nicht um echte perniziöse Anämien gehandelt (Nägeli, Lazarus). Doulcine und Bondarenko nahmen an, daß die atrophische Magen-Darm Schleimhaut eine abnorme Durchlässigkeit für Eiweißabbauprodukte habe und dadurch Veranlassung zur Entstehung der Perniciosa gebe. — Macht wies das Gift der p. A. im Pflanzenversuch nach; er ließ Serum von Perniciosakranken auf Lupinenkeimlinge einwirken, deren Wachstum dadurch gehemmt wurde. — Heute wissen wir, daß die Bakterienbefunde bei der p. A. nicht Ursache der Erkrankung sind, sondern eine Folge der mit der p. A. vergesellschafteten Achylia gastrica, bei der die desinfizierende Kraft des Magensaftes wegfällt.

Andere Autoren legten mehr Wert auf die konstitutionellen Momente bei der Entstehung der p. A., eine Auffassung, der sich auch Nägeli anschloß. Nägeli glaubte, daß ein Toxin für das ganze Krankheitsbild verantwortlich sei, indem es die Gefäßwände angreift, Erythrozyten schädigt, die Leukozytenbildung hemmt und Veränderungen des Magen-Darm-Kanals bewirkt. Da sich das Toxin nicht auf innersekretorische Störungen zurückführen ließ, nahm er eine konstitutionelle Schwäche an. Ähnliche Anschauungen vertrat Gulland, der eine primäre Störung des Magen-Darm-Traktes annahm und glaubte, daß es vom Grad des Widerstandes abhinge, den Blut und Knochenmark aufbringen, ob es zum Ausbruch der Erkrankung kommt oder nicht. Schmidt stellte die Theorie auf, daß auf dem Boden einer konstitutionellen Minderwertigkeit des endokrinen Systems, die er hypothetisch annahm, die Entwicklung und Resorption toxischer Substanzen im Darm die

Krankheit auslösen. Auch Cornell kommt zu einem ähnlichen Ergebnis, nachdem er auf Grund genauer Anamnesen bei einer großen Anzahl von p. A.-Patienten festgestellt hatte, daß kein ursächlicher Zusammenhang mit der Ernährung besteht, was auch vorher von einigen Autoren angenommen war. — Von besonderer Wichtigkeit für die Konstitutionsfrage waren die Beobachtungen über familiäres Auftreten der Krankheit. Frank beschrieb das Auftreten einer p. A. bei eineiigen Zwillingen im Abstand von eineinhalb Jahren. Bei dem ersten Zwilling begann die Krankheit im Alter von 57 Jahren mit Parästhesien und Achylia gastrica; es entwickelten sich ein typisches Blutbild und eine beginnende funikuläre Myelose. Bei dem zweiten Zwilling manifestierte sich die p. A. mit 58 Jahren; als sein Bruder erkrankte, wurde bei ihm bereits eine Achylie festgestellt. Das Blutbild war zunächst normal; nach 10 Monaten bei noch normalen Werten F. I. = 1,13, beginnende Anisozytose; nach weiteren 5 Monaten Hämoglobinabfall um 18 %, Erythrozytenabfall um 500 000, hoher Färbeindex, ausgesprochene Aniso- und Makrozytose. Umwelteinflüsse konnten ausgeschlossen werden, da die Brüder seit ihrem 14. Lebensjahr getrennt waren. — Von Gram wird eine Familie beschrieben, in der fast alle Mitglieder an Achylie und anderen Magenkrankheiten litten und mehrere an Perniciosa erkrankten. — Dorst beobachtete mehrere p. A.-Fälle in derselben Familie. Verschiedene der nicht p. A.-kranken Mitglieder zeigten bei fraktionierter Magenausheberung Achlorhydrie oder Hypochlorhydrie. Der Autor kommt zu der Folgerung, daß jeder Patient mit gastrischer Achlorhydrie als „potentieller Fall" von Perniciosa anzusehen sei. — Lichtenstein berichtet, daß in einem Fall 25 von 40 Blutsverwandten von p. A.-Kranken Achylie hatten. — Wilkinson und Brockbank glauben, daß etwa 25 % der Blutsverwandten von Perniciosakranken Anacidität oder Achylie haben. — Conner konnte Achylie bei 15 % der betreffenden Blutsverwandten unter 40 Jahren und bei 42 % über 40 Jahren nachweisen. Er glaubt, daß weniger die Achylie selbst als die

Neigung zu ihrer späteren Entwicklung ein Erbfaktor sei. — Strauß zählt die Achylia gastrica zum Komplex der zur p. A. disponierenden Körperveränderungen.

Wie man sieht, führten alle diese Arbeiten schließlich zu dem Ergebnis, daß der Achylia gastrica eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der p. A. zukommen müsse. Auf Grund der Beobachtung, daß die Achylie ein fast konstantes Symptom bei der Perniciosa ist, war dieses Problem von einer Anzahl Autoren bereits früher aufgerollt worden. Weinberg konnte in Fortsetzung der Arbeiten von Martius nachweisen, daß der Anämie stets die Achylie vorausgeht, sich also nicht etwa erst nachträglich entwickelt. Er konnte sich dabei auf Beobachtungen an über 100 Patienten stützen. Weinberg geht so weit, daß er alle Fälle mit freier HCl als sichere perniziöse Anämie ablehnt, eine Anschauung, der sich Nägeli anschließt. Im Gegensatz dazu konnte Castle jedoch einige Fälle veröffentlichen, in denen trotz erhaltener HCl-Sekretion die p. A. sichergestellt war. — Faber beobachtete 207 Fälle von Achylia gastrica und fand dabei 22 perniziöse Anämien, bei denen die Achylie der Anämie um 3—10 Jahre vorausging. Als Ursache der Achylie sieht er chronische Gastritis an. Auch Strandell, der an seiner Klinik bei vielen Patienten mit p. A. den Magensaft zufällig viele Jahre vor Ausbruch der Krankheit untersucht hatte, fand immer schon eine totale Achylie.

Ich füge hier die Besprechung einer Kranken ein, die ich selbst auf der Abteilung beobachten konnte. — Frau F., 63 Jahre alt, verheiratet, Familienanamnese ohne Bedeutung. Die Patientin war bis zur Ehe gesund, aquirierte dann 1903 eine Lues und machte im ganzen eine Hg-Kur, 3 Neo-S-Kuren und wegen einer 1931 auftretenden Lues cerebrospinalis eine Malariakur durch. 1925 wurde bei einer Magenausheberung Anacidität festgestellt. Sonstige Krankheiten wurden bis 1936 nicht durchgemacht. Ende Juli 1936 verspürte die Patientin zunehmende Schlappheit und Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Zungenbrennen. Diese Beschwerden verstärkten sich im Laufe der nächsten Wochen so, daß sie selbst leichteste Arbeiten

nicht mehr verrichten konnte. Bei der Krankenhausaufnahme am 2. 9. 36 wurde eine perniziöse Anämie mit 1,99 Mill. Erythrozyten, 60 % Hb, F. I. = 1,5 festgestellt, außerdem bestand Anisozytose und Poikilozytose. Unter Hepatopsonbehandlung erfolgte die normale Reticulocytenkrise mit nachfolgender rascher Besserung. Am 13. 10. 36 konnte die Kranke mit 4,4 Mill. Erythrozyten, 91 % Hb, F. I. = 1,03 in ambulante Behandlung entlassen werden. Wenn es auch nicht abzustreiten ist, daß die seit 1903 bestehende Lues und die häufigen Kuren das hämatopoetische System geschädigt haben könnten, gehört m. E. dieser Fall doch hierher, zumal ja auch der therapeutische Erfolg der spezifischen Antiperniciosabehandlung außer Frage steht.

Einen sehr wichtigen Beitrag zur Achyliefrage liefern Borgbjörg und Lottrup, die 152 Patienten mit Achylie systematisch auf Blutveränderungen untersuchten. Sie konnten feststellen, daß in der Hälfte aller Achyliefälle Anämie besteht, meist vom einfachen Typus; jedoch fanden sie bei 22 % davon Hyperchromämie. In einem nicht unbeträchtlichen Teil dieser Fälle wiederum (15 %) fand sich Megalozytose, gelegentlich auch bei einem Färbeindex unter 1. Die Verfasser konnten bei den mit Megalozytose und hohen Hb-Werten einhergehenden Fällen von Achylie vereinzelte Fälle von Biermerscher Anämie im Frühstadium entdecken. Es wird aber betont, daß die Achylie nicht die einzige Ursache sein könne. — Zu ähnlichen Ergebnissen kommt Moschkowitz, der auch die Vermutung äußert, daß die bei Achylie häufig beobachteten sekundären Anämien Vorstufen zur echten Perniciosa sein könnten, eine Annahme, auf die wir noch in anderem Zusammenhange zurückgreifen müssen.

Allerdings bleibt es merkwürdig, daß die Achylie soviel häufiger vorkommt als die perniziöse Anämie. Nach Hartfall haben 14 % der Gesamtbevölkerung eine Achylia gastrica; mit höherem Alter nimmt die Häufigkeit der Achylie zu. Immerhin müssen solche Angaben mit Vorbehalt aufgenommen werden, da sich, wie Castle betont, viele dieser Achylien bei der

Histaminprobe als scheinbar herausstellen. Davies und James untersuchten 100 Menschen im Alter von 60—95 Jahren, die nicht an Magenbeschwerden litten. Davon waren zunächst 32 achlorhydrisch, 12 hatten niedrige, 43 normale, 13 hohe HCl-Werte. Von den 32 Achlorhydrischen waren nach Histamininjektion nur 13 wirklich refraktär. Bei 4 von diesen 13 Fällen fanden sich leichte Anämien.

Weitere Klärung der Achyliefrage wurde erst durch die Arbeiten von Castle geschaffen, auf die ich später noch ausführlich zu sprechen komme.

Nach Einführung der Lebertherapie stellte sich heraus, daß sich mit der Heilung der p. A. die Achylie nicht zurückbildete. Hiervon sind einige wenige Ausnahmen beschrieben worden, die wissenschaftlich einen großen Wert haben. Besonders Castle konnte sich diese Erscheinungen zunutze machen.

Little, Zerfas und Trusler beschrieben einen Fall, in dem bei normaler Magenfunktion im Anschluß an eine Entero-Entero-Anastomose eine p. A. auftrat. — Wolf und Reimann berichten über einen Kranken, der im Magensaft auch auf der Höhe der Anämie Pepsin und HCl zeigte. Nach der Leberremission durch parenterale Behandlung — peroral sprach der Patient nicht an — war auch der Castlesche Faktor in ziemlichen Mengen vorhanden, wie durch Versuche an anderen Patienten nachgewiesen werden konnte. Die Röntgenaufnahme zeigte Erweiterung des Dünndarms und Atonie des Colons. Wahrscheinlich läßt sich hier also die Erkrankung auf eine Resorptionsstörung im Magen-Darm-Kanal zurückführen. — Connery und Jolliffe teilten einen Fall mit, bei dem vor der Leberbehandlung eine histaminrefraktäre Achylie bestand; kurz nach der Behandlung ließ sich im Magensaft etwas freie HCl nachweisen, ein Jahr später waren die Säurewerte annähernd normal. Die Verfasser entwickeln daraus die Möglichkeit, daß die HCl-Sekretion bei der p. A. wohl vorhanden, aber so gering sei, daß sie das Reagenz nicht zum Umschlag brächte. Hierzu wird noch ein Beitrag geliefert durch Isaaks und Goldhamer, welche die unterschied-

liche Wirkung des Magensaftes von Gesunden und von Perniciosakranken nur als quantitativ ansehen. Zum Beweise sammelten sie 1500 ccm p. A.-Magensaft, dauten damit Fleisch an und verfütterten diese Mischung an Perniciosapatienten. Sie beobachteten danach tatsächlich eine Reticulozytenkrise und einen geringen Erythrozytenanstieg. Ferner gelang es Goldhamer, durch dauerndes Absaugen des Magensaftes beim Gesunden ein Absinken der Blutwerte hervorzurufen. Von einigen anderen Autoren wurde das therapeutisch bei der Polyzytämie verwendet, weil dieses Krankheitsbild als Gegenteil der p. A. angesehen wurde. Tatsächlich scheint dabei auch eine Überproduktion des Castleschen Faktors vorzuliegen; jedenfalls konnten Barath und Füloep mit Magensaft von Polyzytämikern nach der Castleschen Methode eine intensivere und schnellere Wirkung auf das Blutbild perniziös Anämischer hervorrufen als mit normalem Magensaft.

Für die Annahme, daß die Störung der normalen Magenverdauung keine Begleiterscheinung sondern ein ätiologischer Faktor bei der perniziösen Anämie ist, haben wir eine wichtige Stütze in den sogenannten agastrischen Anämien. Es war seit langem bekannt, daß man nach Magenresektionen nicht nur perniziöse, sondern — und zwar noch häufiger — auch sekundäre Anämien finden kann, worauf ich an anderer Stelle noch zurückkommen werde. Dennig hat nun erstmalig einen Fall von perniziöser Anämie nach Magenresektion wegen *Ulcus* beschrieben, während bis dahin nur Fälle bekannt waren, bei denen die Perniciosa nach Resektion wegen — allerdings im weiteren Verlauf recidivfreier — *Tumoren* aufgetreten war. Auf die sonstigen Fälle, bei denen Carcinom und p. A. zusammentrafen, soll später noch eingegangen werden. Es sei hier nur kurz darauf hingewiesen, daß in den meisten dieser Fälle zuerst die Perniciosa und erst im späteren Stadium die ersten Erscheinungen des Carcinoms auftraten. Seit der Arbeit von Dennig, der später noch einen zweiten derartigen Fall mitteilte, sind so viele postoperative Anämien beschrieben worden, daß die Annahme einiger Autoren, z. B. auch Nägeli,

die p. A. sei nach Magenoperationen nicht häufiger als der Zufallserwartung entspräche, hinfällig ist. Ich bringe anschließend eine Uebersicht über 36 solche Fälle aus der Literatur, ergänzt durch einen Fall eigener Beobachtung, dessen Anamnese zuvor berichtet sei.

Frau G., 58 Jahre alt; Vater starb mit 58 Jahren an Pneumonie, Mutter mit 78 Jahren an Altersschwäche, 5 Geschwister sind gesund. Als Kind Masern. Die Patientin war angeblich bis 1923 immer gesund; 1923 verspürte sie starke Magenbeschwerden, die sie zum Arzt führten, der die Diagnose Ulcus ventriculi stellte. Nach einer Ulcuskur war sie vorübergehend beschwerdefrei, jedoch setzten im Frühjahr 1924 erneut verstärkte Ulcusbeschwerden ein, so daß sie sich zur Operation entschloß. Es wurde eine Totalresektion des Magens ausgeführt unter Belassung nur eines kleinen Stumpfes; dabei konnte die Diagnose Ulcus bestätigt werden. Leider sind die Säurewerte vor der Magenresektion aus den vorliegenden Krankenblättern nicht mehr zu ermitteln. Die Patientin überstand die Operation gut und war danach 6 Jahre lang beschwerdefrei. 1931 erkrankte sie mit zunehmender Schwäche, Mattigkeit und Parästhesien der Beine. Bei ihrer Einweisung in das Krankenhaus, wo sie 15 Wochen behandelt wurde, stellte sich eine perniziöse Anämie heraus. 1933 erlitt sie, vermutlich durch Nachlassen der Leberbehandlung, ein Rezidiv und wurde nach mehrwöchigem Krankenhausaufenthalt wieder in ambulante Behandlung entlassen. Im August 1935 erkrankte die Patientin erneut mit allgemeiner Schwäche, Müdigkeit und Zungenbrennen. Die Magenausheberung ergab eine Achylie gastrica, die auch auf Histamin refrektär blieb. Nach erfolgreicher Lebertherapie wiederum in ambulante Behandlung entlassen, erkrankte die Patientin im März 1937 nach einer Pause in der Leberbehandlung von neuem, obwohl versucht worden war, durch vermehrte Lebermedikation (wöchentlich 3mal 2 ccm Hepatrat) das Recidiv aufzuhalten. Sie wurde am 16. 3. 37 mit folgendem Blutbild in die Klinik eingewiesen: 1,44 Mill. Erythrozyten, 43% Hb, F. I. = 1,48; Anisozytose und Poikilo-

zytose. Unter der nun einsetzenden kräftigeren Lebertherapie gelang es, eine schnellere Besserung herbeizuführen. So konnte die Frau nach 6wöchiger Behandlung wiederum der Ambulanz zugeführt werden. Blutbild bei der Entlassung am 28. 4. 37: 3,83 Mill. Erythrozyten, 79% Hb, F. I. = 1,02, 4% Reticulozyten.

Zu der nun folgenden Übersicht muß noch bemerkt werden, daß in den Fällen von Carcinom von den Autoren meist aus-

Autor	Eingriff	wegen	p. A. kam später
1. Dennig	Totalresektion	Ulcus	8 Jahre
2. Dennig	Totalresektion	Ulcus	6 Jahre
3. Moynihan	Totalresektion	Ca.	3 Jahre
4. Hartmann	Totalresektion	Ca.	2 Jahre
5. Ellis	Teilresektion	Ca.	16 Jahre
6. Borgbjörg und Lottrup	Teilresektion	Ulcus	
7. Scheidel	Totalresektion	Ulcus	6 Jahre
8. Davidson	G.-E.	Ulcus	2 Jahre
9. Hochrein	Totalresektion	Ca.	8 Jahre
10. Hochrein	Totalresektion	Ulcus	9 Jahre
11. Morawitz	Totalresektion	Ca.	8 Jahre
12. Morawitz	Totalresektion	Ca.	6 Jahre
13. Hangärtner	Teilresektion	Ulcus	2 Jahre
14. Meinertz	Teilresektion	Ulcus	16 Jahre
15. Berger	Teilresektion	Ca.	6 Jahre
16. Fleischer-Hansen	Säureverätzung	—	7 Jahre
17. Rowlands und Simpson	Totalresektion	Ulcus	6 Jahre
18. Rowlands und Simpson	Totalresektion	Ca.	15 Jahre
19. Campbell und Conybeare	G.-E.	Ulcus	8 Jahre
20. Willcox	G.-E.	Ulcus	2 Jahre
21. Delore	Teilresektion	Ulcus	5 Jahre
22. Breitenbach	Totalresektion	Ulcus	6 Jahre
23. Glanville und Hurst	G.-E.	Ulcus	3 Jahre
24. Fairley und Kilner	G.-E.	gutartiger Pylorusstenose	3 Jahre
25. Poole und Foster	Totalresektion	luischer Gastritis	3 Jahre
26. Ungley	Totalresektion	Ca.	5 Monate
27. Fleischhacker und Klima	Teilresektion	Ulcus	8 Jahre
28. Fleischhacker und Klima	Teilresektion	Ulcus	12 Jahre
29. Fleischhacker und Klima	Teilresektion	Ulcus	1 Jahr
30. Fleischhacker und Klima	Teilresektion	Ulcus	2 Jahre
31. Fleischhacker und Klima	Totalresektion	Ca.	2 Jahre
32. Fleischhacker und Klima	Totalresektion	Ca.	1 Jahr
33. Cohn	Totalresektion	Ca.	1 Jahr
34. Crohn	Teilresektion	luischer Gastritis	2 Jahre
35. Singer, H.A., u. Steigmann	Teilresektion	luischer Gastritis	2 Jahre
36. Alstedt	Säureverätzung	—	7 Jahre
37. Linke	Totalresektion	Ulcus	7 Jahre

drücklich auf die Recidivfreiheit des Tumors hingewiesen wird. Die seltenen Fälle von Säureverätzung des Magens reihe ich in die Aufstellung mit ein, da man die Anämien, die nach einer derartigen traumatischen Schädigung auftreten, m. E. ebenfalls als agastrisch bezeichnen kann.

Ein besonderer Hinweis muß nun hier noch auf die hypochromen Anämien gemacht werden. Diese Art von Blutveränderung wird erheblich häufiger nach Magen-Darm-Operationen beobachtet als die eigentliche Perniciosa — wie bereits früher erwähnt. Es erscheint nicht ganz geklärt, ob es sich dabei um grundsätzlich verschiedene Erscheinungen handelt oder nur um graduelle Unterschiede. — Fleischhacker und Klima fanden von 27 postoperativen Anämien 18 hypochrom und 9 perniciös. Nach einer Statistik von Lottrup und Roholm zeigen die Patienten mit Magenresektion wegen Ulcus in 35% leichte, in 20% mittelschwere Anämien. Wie es scheint, spielt hier die Größe der Resektion eine Rolle, die ja zweifellos auch die postoperative Achylie beeinflußt. Guillaume stellt fest, daß nach Gastro enterostomie überhaupt selten Anämien vorkommen, nach partiellen Resektionen, besonders Billroth II, häufig hypochrome Anämien, und bei den wenigen Fällen, die eine totale Gastrektomie mehr als 3 Jahre überleben, meist perniciöse Anämien beobachtet werden. — Ebenso gibt Lublin auf Grund eigener Erfahrungen an, daß die Schwere der Anämie der Größe der Resektion parallel gehe. — Die Anämien nach kleineren Resektionen und Gastroenterostomien werden von Rowlands und Simpson auf die begleitende Gastritis zurückgeführt. — Es liegt nun die Annahme nahe, daß es sich bei den postoperativen hypochromen Anämien um eine Vorstufe zur Perniciosa handelt. Dafür spricht besonders eine Arbeit von Bence. Während es bekanntlich bisher nicht gelungen war, im Tierversuch eine p. A. zu erzeugen, sondern immer nur eine hypochrome Anämie auftrat, konnte Bence zu anderen Ergebnissen kommen. Er führte bei Schweinen eine totale Gastrektomie aus, worauf im Verlaufe eines Jahres eine mäßig schwere mikrozytäre Anämie

mit niedrigem F. I. entstand, wie dies schon vorher von vielen Autoren beschrieben worden war. Bence gelang es nun aber, seine Tiere länger am Leben zu erhalten. Und nun stellte sich heraus, daß im Verlaufe des 2. Jahres die Anämie ihren Charakter änderte. Im Blutbild entstand bei steigendem F.-I. Makrozytose, Leukopenie und Thrombopenie, während gleichzeitig Ikterus und Urobilinogenurie auftraten. Bei der Sektion zeigte sich in den Röhrenknochen rotes hyperplastisches Knochenmark, in dem sich mikroskopisch Megaloblasten fanden. Es handelt sich also um lauter Erscheinungen, die der menschlichen p. A. zumindest sehr nahe kamen. Leber und andere innere Organe der Tiere zeigten keine antiperniziöse Wirksamkeit mehr. — Im gleichen Sinne spricht eine Veröffentlichung von Nyfeldt, in der ein Fall von chronischer Achylie und einfacher hypochromer Anämie beschrieben wird, bei dem unter Eisentherapie eine Steigerung des F.-I. eintrat und gleichzeitig ein Umschlag des Blutbildes auf den perniziösen Typus erfolgte, der sich auf Leber-Medikation besserte. Der Patient wurde unter dem Bilde des „Faberschen Syndroms" — chronische achylische Gastritis und einfache hypochrome Anämie — mit folgendem Blutbild in das Hospital eingewiesen: 3,34 Mill. Erythrozyten, 39 % Hb., F.-I. = 0,51. Unter der Behandlung mit ferrum reductum stieg in 6 Wochen der Hb.-Wert auf 60 %, der F.-I. auf 1,0. Gleichzeitig erfolgte jedoch ein Absinken der Erythrozyten auf 2,84 Mill., und es trat deutliche Anisozytose und Ovalozytose auf. Als eine fortschreitende Verschlechterung im Zustand des Kranken eintrat, gelang es schließlich, durch intensive Lebertherapie eine Remission herbeizuführen. — Morawitz, der sich mit dem engen pathogenetischen Zusammenhange beider Anämieformen beschäftigte, konnte an einigen Fällen feststellen, daß agastrische sekundäre Anämien ebenfalls auf Leber ansprechen.

Warum entstehen nun aber die p. A. so verhältnismäßig selten nach Magenresektionen, und warum treten die Anämien erst durchschnittlich 5—6 Jahre danach auf? Auch hier spielt zunächst die Größe der Resektion eine Rolle. Je mehr funk-

tionstüchtige Schleimhaut erhalten bleibt, um so weniger Wahrscheinlichkeit besteht für das Entstehen einer Anämie, sofern die Funktionstüchtigkeit des Schleimhautrestes nicht durch chronische Gastritiden beeinträchtigt ist. — Stern, der systematisch eine große Anzahl von Patienten mit großen Magenresektionen wegen Ulcus in einem Zeitraum von 1—4 Jahren nach der Operation nachuntersuchte, fand bei seinen Patienten überhaupt keinen nachweisbaren Einfluß auf das Blutbild. — Gordon-Taylor und Hudson untersuchten 52 Patienten 2—8 Jahre nach der Resektion. 20% der Kranken zeigten nach der Operation noch freie HCl; 44% hatten eine Anämie vom sekundären Typus, die jedoch in den meisten Fällen keine klinischen Erscheinungen machte. Anhaltspunkte für die Entwicklung einer perniciösen Anämie bestanden nicht. — Es besteht nun die Möglichkeit, daß das Antiperniciosaprinzip außer vom Magen auch von anderen Organen gebildet werden kann. Meulengracht, der sich mit der Verteilung des antianämischen Prinzips auf die verschiedenen Abschnitte des Magens beschäftigte und dabei zunächst eine besonders starke Aktivität der Pylorusschleimhaut feststellte, wurde auf die Ähnlichkeit der Brunnerschen Duodenaldrüsen mit den Pylorusdrüsen im histologischen Bilde aufmerksam und konnte dann mit Präparaten aus Duodenalschleimhaut eine gute Wirkung in 2 Perniciosafällen erzielen. Er faßt die Pylorusdrüsen und Brunnerschen Drüsen zum „Pylorusdrüsenorgan" zusammen und glaubt an eine Bildung des antianämischen Prinzips auch im Duodenum. — Der gleichen Ansicht ist auch Chenney, der ebenfalls mit Präparaten aus Duodenalschleimhaut eine gute antiperniziöse Wirksamkeit feststellte, nachdem er eine Verunreinigung der Präparate durch Magensaft ausgeschlossen hatte. — Allerdings wird durch diese Versuche nur das Vorhandensein und nicht die Bildung des Wirkstoffes im Darm bewiesen; möglicherweise wird der im Magen gebildete Stoff vom Darm aus nur resorbiert, um dann vermutlich in der Leber gespeichert zu werden. Das gilt insbesondere von den Versuchen Uotilas und Schemenskys,

die für Ileum- bzw. Dickdarmpräparate ebenfalls eine antiperniziöse Wirksamkeit feststellten. Für eine Resorption des antianämischen Prinzips im Dünndarm sprechen auch 2 Fälle (Ryti und Strandell), bei denen die Anämie einige Jahre nach großen Dünndarmresektionen auftrat. — Endlich besteht noch die Möglichkeit, daß die Magen-Darm-Operationen allein gar nicht für die Entstehung einer p. A. ausreichen, sondern hierfür noch ein oder mehrere Faktoren hinzukommen müssen. In diesem Sinne spricht z. B. Morawitz von unbekannten extragastrischen Faktoren, welche zur Achylie kommen müssen, um eine agastrische oder eine echte perniziöse Anämie auszulösen. Möglicherweise spielt hier auch die Konstitution des einzelnen Patienten eine bedeutende Rolle. Vielleicht liegt der Grund auch in sekundären Schädigungen durch die Operation, wie ja überhaupt die Schädigung der ganzen Magen- und Verdauungsphysiologie durch derartige schwere Eingriffe keinesfalls außer Acht gelassen werden darf. Nach Lublin sind es im wesentlichen 3 Faktoren, die für das Auftreten von postoperativen Anämien verantwortlich gemacht werden müssen: 1. Schädigung bzw. Insuffizienz des Magens nach der Operation (Achlorhydrie, Achylie); 2. Fortfall des antianämische Substanz produzierenden Antrum Pylori; 3. Störung der Verdauungsphysiologie, Ausfall des Duodenums und dadurch Ausfall der Anregung der Leber- und Pankreassekretion. Hierzu käme als 4. Möglichkeit, daß das antianämische Prinzip zwar gebildet, aber nicht resorbiert wird.

Einer besonderen Betrachtung müssen diejenigen Krankheitsfälle unterzogen werden, bei denen vor oder nach der Erkennung der Perniciosa ein Magencarcinom gefunden wurde. Die Annahme von Bloch und in neuerer Zeit von Wilkinson, diese beiden Krankheiten träfen nur zufällig zusammen, dürfte unrichtig sein, wie schon Brandes zeigen konnte, der in 15% seiner Perniciosafälle ein Magen-Ca. fand. Es sind schon vor Brandes, besonders aber nach dem Erscheinen seiner Arbeit, viele Fälle von gemeinsamem Vorkommen beider Krankheiten beschrieben und zahlreiche Diskussionen darüber

geführt worden, welches von beiden Leiden das primäre sei. Besonders die älteren Autoren (vor Einführung der Lebertherapie) halten zum großen Teil das Ca. für die Ursache der Perniciosa. — Heinrichsdorf, Hirschfeldt, Lubarsch, Lazarus, Engel, Zadek u. a. glauben, daß ein Ca. unter Umständen das Blutbild einer echten Perniciosa auslösen könne, da ja gerade Carcinome des Magen-Darm-Kanals oft zu schweren Anämien Anlaß gäben und sich doch aus einer gewöhnlichen Carcinomanämie vielleicht auch einmal die charakteristische p. A. entwickeln könne. In neuerer Zeit wurde diese Auffassung von Hartfall, Melochii und Simpson vertreten; die Autoren stützen sich dabei meist auf die — übrigens ziemlich seltenen — Fälle, bei denen das Ca. *vor* der Perniciosa diagnostiziert werden konnte. Brandes hält bei 2 seiner Fälle das Ca. für das primäre Leiden, bei den beiden anderen die Perniciosa.

Die Möglichkeit einer Perniciosaentwicklung auf der Grundlage eines Magen-Ca. wird jedoch von Nägeli, Morawitz, Baštecky und anderen entschieden in Abrede gestellt. In der Tat ist ja die Anämie *nach* Magencarcinomen meist von sekundärem Charakter, sofern nicht Knochenmarksmetastasen vorliegen; auch muß nach Nägeli an häufige Fehldiagnosen gedacht werden. Melland betont die Ähnlichkeit der Carcinomanämie mit der Perniciosa besonders beim kardianahen Ca. Sehr interessant ist in diesem Zusammenhange ein Fall von Weinberg, bei dem nach jahrelang bestehender typischer p. A. mit dem Auftreten des Ca. ein Umschlag des Blutbildes auf sekundären Typus erfolgte. Rambach untersuchte 14 Fälle, in denen die p. A. gemeinsam mit Tumoren des Magens auftrat. Dabei handelte es sich in 2 Fällen um ein Scirrhus, was nach Verf. ziemlich selten vorkommt, in 6 Fällen um polypöse Carcinome, die 1—6 Jahre nach Entdeckung der Perniciosa diagnostiziert wurden, und in weiteren 6 Fällen um benigne Polypen, die aber nach Rambach, Konjetzny, Pinke und anderen Autoren als präcanceröse Bildungen aufzufassen sind. Dabei ist besonders interessant, daß die Polypen meist

gleichzeitig mit der Perniciosa diagnostiziert wurden. Auf die Bedeutung der Magenpolypen soll noch besonders eingegangen werden. — Ich bringe im folgenden die Krankengeschichte eines Patienten, der 4½ Jahre, nachdem bei ihm eine p. A. festgestellt war, an einem Magen-Ca. starb.

Hermann S., geb. am 23. 7. 77, hatte als Kind Scharlach, wurde kurz vor dem Kriege an einer Kiemengangszyste operiert und war sonst bis 1931 niemals ernstlich krank. Im November 1931 mußte er die Poliklinik aufsuchen, da er sich seit mehreren Wochen schwach fühlte und über Schwindelanfälle und Gewichtsabnahme zu klagen hatte. Ferner litt er an Aufstoßen während des Essens und an Parästhesien in den Fingerspitzen. Er sah blaß, etwas subikterisch aus; die Zunge war an den Rändern glatt. In der linken Supraclavikulargrube, am linken Unterbauch und an beiden Leistengegenden waren linsengroße Drüsen tastbar. Die Röntgenuntersuchung des Magens und der Lungen ergab keinen pathologischen Befund. Die Magenausheberung ergab eine Achylia gastrica, keine Milchsäure, ferner Streptokokken und nicht hämolytische Coli-Bakterien im Magensaft. Das Blutbild zeigte bei der Krankenhausaufnahme am 21. 5. 32 folgende Werte: 2,83 Mill. Erythrozyten, 64 % Hb., F.-I. = 1,14, Anisozytose, Poikilozytose, Polychromasie und Hypersegmentierung. Auf die nun einsetzende spezifische Behandlung der Perniciosa — täglich 400 gr Leberbrühe, ferner Pepsin-HCl — sprach der Patient gut an und konnte am 5. 6. 32 als gebessert entlassen werden. — Nach einem Jahr des Wohlbefindens stellten sich im März 1933 die alten Beschwerden, besonders die Schwindelanfälle und die Parästhesien verstärkt wieder ein, so daß der Kranke erneut die Klinik aufsuchen mußte. Es zeigte sich eine beginnende funikuläre Myelose. Die Reflexe waren lebhaft, Babinski und Gordon bds. positiv. Blutbild: 1,48 Mill. Erythrozyten, 45 % Hb., F.-I. = 1,6 Anisozytose, Poikilozytose und Polychromasie. Die Untersuchung des Magens ergab den gleichen Befund wie ein Jahr zuvor. Nach 3wöchiger Behandlung wurde der Patient in wesentlich gebessertem Zustande in hausärztliche Behand-

lung entlassen. Er nahm zu Hause noch eine Zeitlang Leberbrühe, hörte später jedoch wieder damit auf, bis er im Juli 1934 erneut ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen mußte. Ein weiteres Recidiv erfolgte im Januar 1935; dabei war der Zustand jedesmal derselbe wie bei den vorhergegangenen Schüben. — Ende Mai 1936 — nach einem längeren Intervall verhältnismäßigen Wohlbefindens — verspürte der Kranke Magenbeschwerden nach dem Essen: zuerst saures Aufstoßen, dann regelmäßig Erbrechen ½ Stunde nach dem Essen, obwohl er die Speisen gut herunterbekam. Dabei hatte er Schmerzen im linken Oberbauch, wo auch Druckschmerz und Abwehrspannung bestanden. Er hatte in 2 Monaten 5 kg an Gewicht abgenommen. Eine Magenausheberung gelang nicht, da sich die Sonde nur bis 35 cm einführen ließ. Das Röntgenbild des Magens ergab ein großes Ca. an der großen Kurvatur, das auch auf die Rückwand übergriff und als inoperabel beurteilt werden mußte. Die Benzidinreaktion im Stuhl war meist schwach positiv. Das Blutbild war am 8. 6. 36 folgendes: 3,49 Mill. Erythrozyten, 76% Hb., F.-I. = 1,09, Anisozytose, Polychromasie und Hypersegmentierung. An diesem Bilde änderte sich nichts mehr, bis der Patient am 25. 7. 36 unter zunehmender Kachexie an einer dazukommenden Bronchopneumonie starb. Die Sektion bestätigte die Diagnose. Es fanden sich zahlreiche Metastasen in Lymphknoten und Bauchorganen, ferner osteoplastische Metastasen im 3. Lenden- und 11. Brustwirbel. Das Femurknochenmark zeigte starke regeneratorische Hyperplasie. Die Magenschleimhaut befand sich im Zustande einer stark pigmentierten atrophischen Gastritis.

Heute unterliegt es kaum noch einem Zweifel, daß Perniciosa und Magencarcinom für sich nicht voneinander abhängig sind, daß sie aber als gemeinsames Symptom die Achylie haben (Morawitz, Miller, Grill, Thiele, Silvermann u. v. a.). Bekanntlich entwickelt sich das Magencarcinom in 90% aller Fälle auf dem Boden einer chronischen Gastritis, wie Konjetzny in überzeugender Weise zeigen konnte. Andrerseits ist die chronische Gastritis ohne Zweifel auch die

Ursache für atrophierende Prozesse der Magenschleimhaut und damit für die Achylie. Es wird so die für beide Krankheiten gemeinsame konstitutionelle Bereitschaft geschaffen; möglicherweise ist die zeitlich verschiedene Manifestation aus einer verschieden langen Latenzzeit zu erklären. — Eine besondere Theorie darüber wird von Rambach entwickelt. Die Mageninsuffizienz, die klinisch als Achylie in Erscheinung tritt, hat danach eine Mittlerrolle, abgesehen von der Konstitution, die für beide Krankheiten mitspricht. Zuerst besteht die Achylie, und in ihrem Gefolge entwickelt sich zunächst die p. A. Bei entsprechender Disposition erfolgt nun ein Wachstumsreiz auf die Magenschleimhaut, um, wie Rambach glaubt, die Insuffizienz — hier speziell in Richtung auf die Perniciosa — auszugleichen; der anatomische Ausdruck dafür sind polypöse Tumoren. Dieses Ereignis ist jedoch nur als unvollständiger Versuch eines Ausgleiches aufzufassen. Aus den polypösen Tumoren entwickelt sich dann das — wie vorhin gezeigt meist polypöse — Carcinom, das bald ad exitum führt. Scheinbar muß die Perniciosa erst eine Zeitlang bestehen, ehe die Carcinombildung einsetzt. Die Verlängerung der Lebensdauer der Perniciosapatienten reicht heute aus, um bei Menschen, welche die Disposition zum Ca. haben, dieses manifest werden zu lassen. — Bemerkenswerterweise handelt es sich ja auch in den Fällen, die vor Einführung der Lebertherapie ad exitum kamen, meist um ganz kleine Tumoren, Carcinome im Anfangsstadium, die erst überraschend bei der Sektion zum Vorschein kamen und oft nur durch die histologische Untersuchung von gutartigen Polypen zu unterscheiden waren.

Damit sind wir bei der Bedeutung der benignen Magenpolypen angelangt. Der Besprechung der Literatur möchte ich wiederum die Besprechung einer Patientin voranstellen, die ich in der Klinik beobachten konnte.

Frau B., 55 Jahre alt, verheiratet, Familienanamnese ohne Bedeutung; übliche Kinderkrankheiten. 1912 Appendektomie, 1925 Lungenspitzenkatarrh, 1933 Operation und Nachbestrahlung einer Uterusgeschwulst, danach Menopause. Im Januar

1936 Grippe, 7 Monate später Schüttelfrost, Fieber, Abgeschlagenheit; die Kranke war 5 Monate lang bettlägerig. Im August 1937 Panaritium, das nicht heilen wollte. Gleichzeitig fühlte sich die Kranke wieder sehr schwach und müde, hatte keinen Appetit, bekam Atemnot bei geringsten Anstrengungen und verspürte Brennen auf der Zunge und Ameisenlaufen an den Beinen. Außerdem klagte sie über Schmerzen im rechten Oberbauch. Bei der Krankenhausaufnahme am 1. 9. 37 stellte sich eine perniziöse Anämie heraus mit 1,8 Mill. Erythrozyten, 36 % Hb., F.-I. = 1,0 und im Zusammenhang damit eine histaminrefraktäre Achylie. — Mehrfache Röntgenuntersuchungen durch Herrn Prof. Frik ergaben folgenden Befund: „Im schwach gefüllten Magen ist das K.-M.-Bild dicht übersät mit stecknadelkopfgroßen, teilweise auch größeren kreisrunden Aufhellungen, die sich bei wiederholten Untersuchungen als konstant erweisen und als Granulierungen der Magenschleimhaut wie bei Polyposis oder einer bestimmten Form der Gastritis zu deuten sind. Die Schleimhautfalten des Magens sind im ganzen wenig breiter als gewöhnlich. Im wenig gefüllten und bei Kompression auch im stärker gefüllten Magen finden sich oberhalb des Angulus 2—3 etwa markstückgroße Füllungsdefekte, deren größter bei Drehung in den ersten schrägen Durchmesser mit Sicherheit auf einen der Vorderwand angehörigen Tumor (im weitesten Sinne) zurückgeführt werden konnte. Zwei dieser Tumoren liegen so dicht beisammen, daß sie einen einzigen vortäuschen können. Etwa 4 Querfinger höher befindet sich eine weitere Aussparung, etwa von der Größe eines Zehnpfennigstückes, ebenfalls an der Vorderwand. Außerdem findet sich ein Divertikel an der Flexura duodeno-jejunalis. Peristaltik durch den ganzen Magen durchgehend, also keine maligne Infiltration." — Das Ergebnis der Röntgenuntersuchung konnte durch folgenden gastroskopischen Befund erhärtet werden: „Magenschleimhaut überall blaß, ohne die typische gelbliche Färbung der Perniciosaschleimhaut. Auf dem Antrumsphinkter sieht man auf der Seite der kleinen Kurvatur einen bohnengroßen Polypen, der breit

der Wand ansitzt und mit Schleimhaut überzogen ist. Ein etwa erbsengroßer Polyp sitzt auf der Hinterseite des Fornix. Diagnose: atrophische Gastritis, Schleimhautpolypen." Ein malignes Neoplasma konnte auch klinisch u. a. durch die Gewichtszunahme der Patientin ausgeschlossen werden; Gewicht bei der Aufnahme 40 kg, bei der Entlassung 46 kg. Besonders gut war bei der Patientin die Wirkung der Lebertherapie. Nach normaler Reticulocetenkrise stiegen die Blutwerte rasch an; Blutbild bei der Entlassung am 22. 10. 37: 4,9 Mill. Erythrozyten, 90 % Hb., F.-I. = 0,91.

Bei einer etwa ein Jahr später vorgenommenen Nachuntersuchung der Patientin zeigte sich, daß die Polypen gewachsen waren. Die Oberfläche der jetzt etwa kirschgroßen Tumoren war höckerig und von gelblich-weißer Farbe. Da nach dem gastroskopischen Bilde der Verdacht auf eine carcinomatöse Entartung der Polypen nahelag, wurde der Patientin geraten, sich operieren zu lassen, was sie jedoch ablehnte. Klinisch zeigten sich auch jetzt keine Anhaltspunkte für das Vorliegen eines malignen Neoplasmas; auch das Körpergewicht war unverändert.

Ein weiteres Jahr später zeigte sich bei der Nachuntersuchung, daß der größere der beiden Polypen verschwunden war. Weder röntgenologisch noch gastroskopisch war eine Spur davon nachzuweisen. Der kleinere Polyp war nicht weitergewachsen. Das Allgemeinbefinden der Patientin war gut. Die Patientin wird weiterhin beobachtet.

Es liegen nun bereits verschiedene Mitteilungen über das Auftreten von Polypen vor, die teils röntgenologisch, teils auf andere Weise diagnostiziert wurden. Haring fand in einem p. A.-Fall röntgenologisch einen großen Polypen in der Fundusgegend, während er in einem anderen Fall einen gestielten breitbasigen Polypen feststellte, der sich dann bei der histologischen Untersuchung als Adeno-Ca. herausstellte. — Pinke konnte in einem typischen p. A.-Fall einen in den Bulbus Duodeni hineinluxierbaren Polypen röntgenologisch sicherstellen; er sieht die Ursache der gegenseitigen Abhängigkeit

zwischen Perniciosa einerseits und pathologischen Zellbildungen der Magenschleimhaut andrerseits in einer Störung des Zusammenspiels der Stoffe, die unter normalen Verhältnissen von der Magenschleimhaut produziert werden (HCl, Pepsin, Castlesches Ferment).

In überraschend vielen Fällen wurden Tumoren diagnostiziert, die sich nachher als Pseudotumoren herausstellten. Haring fand in einem Fall, bei dem er röntgenologisch einen Polypen festgestellt hatte, bei der Sektion nur Schleimhautatrophie.

Baštecky und Várady fanden bei mehrmaliger Röntgenuntersuchung bei einem p. A.-Patienten in der Antrumgegend, von der großen Kurvatur ausgehend, tiefgreifende Aussparungen mit runden Konturen, die zur Annahme eines Ca. oder einer Polyposis zwangen. Nachdem die Anämie durch Leberbehandlung beseitigt war, zeigten sich nach 4 Wochen völlig normale Schleimhautverhältnisse. Zwei ganz ähnliche Fälle werden von Émile-Weil und Menetrier veröffentlicht, bei denen die Pseudotumoren nach Leberbehandlung und Atropingaben verschwanden. — Jones brachte einen Fall von röntgenologisch sichergestellter Polyposis zur Operation, wobei sich dann nach Probeexzision eine hypertrophische Gastritis herausstellte. Auf der Höhe der Leberremission zeigten sich dann röntgenologisch und gastroskopisch fast normale Schleimhautverhältnisse. Jones setzt die Schleimhautveränderungen in Analogie zur Hunterschen Glossitis, die sich ja auch auf Leberbehandlung bessert. — Ein Gegenstück zu diesen Fällen hat Cristoffersen beobachtet, der einen Magenpolypen operativ entfernte, worauf sich auch die Blutveränderung zurückgebildet haben soll. — Page fand in einer größeren Anzahl von p. A.-Fällen keine Pseudopolypen, sondern meist nur Schleimhautatrophie. Dagegen fand er in 3 Fällen eine Gastritis im hypertrophischen Stadium, wo sich nach Manifestation der p. A. ein Carcinom entwickelt hatte.

Für die Pseudotumoren gibt es nach Baštecky und Várady 3 Erklärungen: 1. Es handelt sich um eine Schleimhaut-

hypertrophie; dafür sprechen die Befunde, in denen operativ oder autoptisch eine hypertrophische Gastritis festgestellt wurde. 2. Es liegt eine Hypertrophie der Pylorusmuskulatur vor; hierfür könnte ein Fall von Émile-Weil sprechen, bei dem röntgenologisch ein Passagehindernis am Pylorus vorlag, das wegen seiner Konturierung zunächst als Carcinom angesprochen wurde. Gastroskopisch zeigte sich dann nur eine Ulcusnarbe in dieser Gegend. Der Verfasser erwägt dabei noch die Möglichkeit einer p. A. als Nachkrankheit nach Ulcus. 3. Es handelt sich um eigenartige Spasmen, anders als sonst spastische Erscheinungen aufzutreten pflegen. Zu dieser Annahme neigt Bašteckỳ selbst. Das schnelle Verschwinden der Tumoren mag immerhin dafür sprechen.

Nachdem nun durch derartige Beobachtungen das Vorhandensein ätiologischer Beziehungen der p. A. zur Magenfunktion bewiesen und weitgehend geklärt ist, können wir uns der Betrachtung der Art dieser Beziehungen zuwenden, wie sie besonders von Castle untersucht wurden.

Nach der Entdeckung der Lebertherapie durch Minot und Murphy lag zunächst die Annahme nahe, daß die p. A. auf dem Ausfall einer von der Leber produzierten endokrinen Substanz beruhe. Die Magenachylie begünstigte nach Harris das Eintreten einer Leberschädigung. Seyderhelm formulierte 3 Möglichkeiten für die Wirkung der Leberbehandlung: 1. In der Leber sind bedeutende Blutbildner vorhanden. Es handelt sich um die Wirkung eines unspezifischen Aufbaustoffes. 2. In der Leber ist eine die Blutbildung dominierend regelnde Substanz, ein Blutbildungshormon anwesend. 3. Die zugeführte Leber wirkt als Entgifter durch die Beseitigung des Effektes intestinaler Gifte.

Schließlich erhielt die ganze Perniciosaforschung eine neue Wendung durch die Arbeiten von Castle. In Erkennung der Wichtigkeit der Magenfunktion für die p. A. machte Castle zunächst an sich selbst einen Versuch. Er verspeiste gehacktes Muskelfleisch, um es nach ¾ Stunden wieder auszuhebern. Dieses angedaute Fleisch ließ er einige Stunden stehen und

führte es dann durch den Magenschlauch Perniciosapatienten zu. In 8 von 10 Fällen trat eine Wirkung ein wie nach mäßigen Leberdosen: Retikulozytenkrise, Hb.- und Erythrozytenanstieg. Zur Kontrolle wurde 3 Patienten nur die gleiche Menge gehacktes unvorbehandeltes Muskelfleisch gegeben, ohne daß eine Wirkung eintrat. Auch die getrennte Zuführung von Fleisch und Magensaft zu verschiedenen Tageszeiten konnte das Blutbild der Patienten nicht beeinflussen. Hingegen trat die Wirkung ein, wenn das Fleisch vor der Verabreichung 2 Stunden im Brutschrank mit normalem Magensaft zusammengebracht wurde. Castle folgerte aus seinem Versuch, daß der gesunde Magen im Gegensatz zu dem der p. A.-Kranken eine Substanz produziert, die aus dem Muskelfleisch das wirksame Agens freimacht, das dann scheinbar in der Leber gestapelt wird. Den hypothetischen Stoff des Magensekretes nannte Castle „intrinsic factor", den exogenen Stoff aus der Nahrung — außer Muskelfleisch ist noch eine Anzahl anderer Nahrungsmittel wirksam — „extrinsic factor". Castle konnte seine Theorie dadurch noch weiter ausbauen, indem er zeigte, daß der Magensaft von Achylikern ohne Blutveränderung wirksam ist, während in den seltenen Fällen von p. A., in denen die HCl-Sekretion erhalten ist, der Magensaft keine wirksame Substanz aus dem Fleisch abspalten kann. Auf die Bedeutung dieser p. A.-Fälle mit erhaltener Magensekretion wurde bereits mehrfach hingewiesen. Da nachgewiesen werden konnte, daß der intrinsic factor mit keinem der bekannten Magenfermente identisch ist, muß er also noch zusätzlich von irgendwelchen Zellen der Magenschleimhaut produziert werden.

Über die Natur des intrinsic factor, den Friedrich "Hämogenase", Klein und Wilkinson „Hämopoietin", Morris „Addisin" nennen, gibt es 3 Anschauungen. Castle, Wilkinson, Cohn u. a. halten ihn für ein Ferment, Morris und Schiff für ein Hormon, Greenspon für eine Vorstufe des Leberstoffes.

Wenn wir also den Magenfaktor nach Friedrich „Hämogenase", den Nahrungsfaktor nach Reimann „Hämogen" und

den fertigen Wirkstoff „Hämon" nennen, dann können wir den Wirkungsmechanismus auf folgende Formel bringen:

Hämogenase + Hämogen = Hämon.

Die Hämogenase ist nach Klein und Wilkinson sehr labil und wird bei 45° zerstört. Sie führt ihre hämonabspaltende Wirkung auf Muskelfleisch bei einem p_H von 2—7 aus, hat also ein breites Wirkungsoptimum. Im Gegensatz zur Hämogenase ist das fertige Hämon hitzebeständig.

Das Hämogen findet sich außer im Muskelprotëin u. a. noch im Hühnereiweiß (Singer) und, wie Reimann zeigen konnte, auch in der Leber. Es ist nicht, wie Castle, Strauß und Godall eine Zeitlang annahmen, mit Vitamin B_2 identisch, tritt aber in der Natur gemeinsam mit den Vitaminen des B-Komplexes auf. Lassen, Wilkinson, Diehl und Kühnau, die fast reine Vitamin-B_2-Extrakte herstellten, konnten zeigen, daß diese wenig oder gar nicht wirksam sind.

In der Castleschen Theorie ist noch eine Unklarheit. Während es Castle nicht gelang, allein durch Zufuhr von Magensaft eine Remission hervorzurufen, konnten Morris und seine Mitarbeiter durch Vakuumdestillation des Magensaftes einen hochwirksamen Stoff herstellen, ein Ergebnis, das von Dreyfus bestätigt wurde. Greenspon beobachtete nun, daß wirksame Magenschleimhautpräparate durch Andauung mit Pepsin unwirksam gemacht wurden, während andrerseits die Magenschleimhaut nach Entfernung des Pepsins ihre volle Wirksamkeit behielt. Ebenso konnte er mit neutralem frischen Magensaft die Remission hervorrufen. Greenspon kam dadurch zu nachstehender Folgerung: Die Pepsinverdauung geht nur in saurer Lösung vor sich, Neutralisierung des Magensaftes bewirkt Stillegung der Pepsinverdauung. Inaktivierung des Pepsins bewirkt Freilegung des antiperniciösen Magenwirkstoffes. Der extrinsic factor existiert demnach gar nicht; bei der Einwirkung von Fleisch und anderen Nahrungsmitteln kommt es zu einer Adsorption und damit Unwirksammachung des Pepsins durch das Eiweiß. — Castle und seine Schule bestreiten die Greensponsche Theorie: wenn man den

Magensaft erst 6 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme entnimmt, also eine Verunreinigung durch Reste von exogenem Faktor ausschließt, kommt es nicht zur Remission. Ungley zeigte, daß pepsinfreie Extrakte aus Pylorusschleimhaut unwirksam waren, wenn kein exogener Faktor dabei anwesend war. — Immerhin muß jedoch aus den Versuchen von Morris gefolgert werden, daß der Magensaft außer der Hämogenase auch noch das Hämogen enthält und daß beide Stoffe bei längerem Aufeinandereinwirken das wirksame Hämon bilden.

Die praktische Konsequenz aus den Versuchen von Castle war die therapeutische Verwendung von Präparaten aus getrocknetem Magen, deren Wirksamkeit von Sturgis und Isaaks und von Sharp erprobt und dann vielfach bestätigt wurde. Dabei stellte sich heraus, daß die Magenschleimhaut allein wenig, die Muskulatur gar nicht wirksam war (Burgess und Morgan). Wahrscheinlich enthält also die Schleimhaut Hämogenase, die Muskulatur Hämogen. Die Magenpräparate haben vor den Leberpräparaten den Vorzug größerer Billigkeit und erregen bei peroraler Anwendung keinen Widerwillen.

Über den chemischen Aufbau des Magenwirkstoffes ist noch wenig bekannt. Untersuchungen darüber wurden besonders von Wilkinson und Klein angestellt, die auch feststellten, daß der Magenstoff nicht mit dem Leberstoff identisch sein könne. Bezüglich der Chemie des Leberstoffes muß auf die einschlägigen Arbeiten, besonders die von Dakin und West, verwiesen werden.

Zusammenfassung.

Nach einer zusammenfassenden Darstellung der Anschauungen über die Entstehung der perniziösen Anämie nach klinischen und experimentellen Beobachtungen werden 4 Fälle mitgeteilt, bei denen die Entstehung auf der Grundlage einer Magenfunktionsstörung sichergestellt ist:

In dem 1. Falle wurde 11 Jahre vor Manifestation der p. A. eine Achylia gastrica festgestellt.

Die 2. Patientin erkrankte 6 Jahre nach einer totalen Magenresektion wegen Ulcus Ventriculi.

Der 3. Kranke litt an einer Perniciosa und gleichzeitig an leichten Magenbeschwerden. Trotzdem er jedes Jahr einmal in der Klinik untersucht wurde, fand sich am Magen zunächst nichts außer einer Achylie. Nach 5 Jahren bekam er jedoch ziemlich plötzlich heftige Magenbeschwerden, die, wie sich herausstellte, von einem Carcinom ausgingen, dem er dann erlag.

Bei der 4. Patientin wurde gleichzeitig mit der Perniciosa außer der Achylie eine Polyposis gastrica röntgenologisch und gastroskopisch sichergestellt. Bei der weiteren Beobachtung der Patientin zeigte sich nach einem Jahr, daß die Polypen gewachsen und nach dem gastroskopischen Bilde scheinbar carcinomatös entartet waren, ohne daß sich klinisch ein Anhaltspunkt dafür fand.

Es ist mir ein besonderes Bedürfnis, Herrn Prof. Dr. Dennig für die Überlassung des Themas und für das freundliche Interesse an meiner Arbeit zu danken. Ferner danke ich Herrn Oberarzt Dr. Großcurth für seine feundliche Beratung bei der Anfertigung der Arbeit.

Literaturverzeichnis.

Alstedt: Lancet 1937 I, 76—79.

Barath, E., u. J. Fülöp: Untersuchungen über den pathogenetischen Zusammenhang von p. A. u. splenomegaler Polyzytämie. Z. klin. Med. 129, 172—177, 1935.

Baštecky, J. St., u. Várady: Les pseudo-tumeurs de l'estomac dans l'anémie pernicieuse. — Sang. 9, 41—56, 1936.

Berger: Med. Klin. 1930 I, 171—172.

Bence, J.: Die Beziehungen der experimentellen agastrischen Anämie zur Perniciosa. — Z. klin. Med. 130, 275—298, 1936.

Bloch: Zur Klinik u. Pathologie der Biermerschen progressiven Anämie. — Dt. Arch. klin. Med. 1903, 47.

Borgbjörg, A. u. M. C. Lottrup: Blutuntersuchungen bei Achylie, speziell mit Rückblick auf die p. A.-Acta med. scand. 72, H. 5/6, 539—560, 1929.

Brandes: Med. Klin. 1923, 189.

Breitenbach: zit. Rowlands u. Simpson.

Campbell u. Conybeare: zit. Rowlands u. Simpson.

Castle, W. B.: Observations on the etiologie relationship of achylia gastrica to p. A.

I. J. Amer. med. sci. 178, 748—764, 1929.

II. — and Wilmot C. Townsend. — Amer. J. med. sci. 178, 764—777, 1929.

III. — — and C. W. Heath. — Amer. J. med. sci. 180, 305—335, 1930.

IV. — and Heath u. Strauß. — Amer. J. med. sci. 182, 741—764, 1931.

V. — and Th. Hale Ham. — J. Amer. med. Assoc. 107, 1456—1463, 1936.

Chenney, G.: An investigation into the production of a proteolytic ferment in the duodenum which will increase the anti-anemic efficacy of liver; its relationship to the cause of p. A. — Amer. J. Digest. Dis. a. Nutrit. 3, 541—547, 1936.

Cohn, Edwin, G. Minot u. a.: The nature of the material in liver effective in p. A. — I. J. of biol. chem. 74, 69—72, 1927.

Conner, H. Milton: Hereditary aspect of achlorhydrie in p. A.: a study of gastric acidity in 154 relatives of 109 patiente having p. A. — J. Amer. med. Assoc. 94, 606—612, 1930.

Connery, J. E., u. N. Jolliffe: Studies on the acid deficit in p. A. with report of a case chowing return to free acid. — Amer. J. med. sci. 181, 830—836, 1936.
Cornell, B. S.: P. A., Ernährung vor Ausbruch der Erkrankung. — Bull. of the John Hopkins hosp., Bd. 40, Nr. 6, 1927.
Cristoffersen: Verschwinden von p. A. nach Entfernung eines Magenadenoms. — Ugeskr. Läg. 1933, 1331—1334.
Crohn: Philadelphia 1927, 797.
Dakin, H. D., C. C. Ungley u. R. West: Further observations on the chemical nature of a hematopoietic substance occuring in liver. — J. of biol. chem. 115, 771—791, 1936.
Davidson, St. J.: P. A. with special reference to bacillus Welchii as the causal agent. — Lancet Bd. 213, Nr. 19, 961—963, 1927.
— Brit. med. J. Nr. 3546, 1123.
Davies, D. T., u. T. G. Illtyd James: Achlorhydria and anemia in advancing years. — Lancet 1930 II, 899—901.
Delore: zit. Rowlands u. Simpson.
Dennig, H.: P. A. nach Magenresektion. — Münch. med. Wschr. 1929 I, 633.
— Mitteilung in einer Sitzung des wissenschaftlichen Vereins der Ärzte zu Stettin, 1932.
Diehl, F., und F. Kühnau: Ist Vitamin B_2 der therapeutisch wirksame äußere Faktor beim morbus Biermer? — Arch. klin. Med. 176, 149—153, 1933.
Dorst, S. E.: Familial p. A. Amer. J. med. sci. 172, Nr. 2, 173—185, 1926.
Doulcine, M., et E. Bondarenko: A propos du mécanisme de l'organothérapie dans l'anémie de Biermer. — Sang. 8, 1048—1067, 1934.
Draper, G., u. L. Barach: Studies on exp. anemia. — J. of clin. invest Nr. 4, 507—527 u. 529—538, 1927.
Dreyfus, Camille: Paris med. 1933 I, 138—140.
Ellis: zit. Dennig.
Émile-Weil et P. Benzaquen: Un cas de pseudo-tumeur de l'estomac au cours d'une anémie pernicieuse. — Arch. des Mal. Appar. digest. 25, 897—996, 1935.
— et Menetrier: Compliciations intestinales spasmodiques au cours de l'anémie pernicieuse, (faux retrecissement, subocclusion). Bull. Suc. med. Hôp. Paris, IIIs, 53, 145—148, 1937.
Engel: zit. Brandes.
Faber, Knud: Die Entstehung der p. A.-Ugeskr. Läg. Jg. 88, Nr. 25, 1926, ferner zit. Nägeli u. Singer.
Fairley u. Kilner: zit. Rowlands u. Simpson.
Fleischer-Hansen: Hosp. tid. 1932, 855—862.
Fleischhacker, H., u. R. Klima: Über Anämien nach Magen- u. Darmoperationen. — Z. klin. Med. 129, 227—234, 1935.

Friedrich, H.: Die Wirkstoffe zur Bekämpfung der p. A. — Medizin und Chemie (I. G. Farben), Bd. 3, 250—266, 1936.

Frank, H.: Die Erblichkeit der p. A. u. Beobachtung an eineiigigen Zwillingen. — Dt. Arch. klin. Med. 175, 96—107.

Glanville u. Hurst: zit. Rowlands u. Simpson.

Goldhamer, S. M.: Relationship between gastric juice-volume and Erythropoiesis in patients with unstreated p. A. — Proc. soc. exper. Biol. a. Med. 32, 476—477, 1934.

Goodall, A.: The treatment of p. A. by marmite. — Lancet 1932 II, 781/782.

Gordon-Taylor, R. V. Hudson u. a.: Remote results of gastrectomie. — Brit J. Surgery 16, 641—667, 1929.

Gram, H. C.: A study on the developement of p. A. — Fol. Hämat. (Lpz) 39, 461—474, 1930.

Grawitz: Dt. med. Wschr. 1904, Nr. 30 u. 31.

Greenspon, E. A.: The nature of the anti-p. a. principle in stomach. I. Method to improove stomach preparations. — J. Amer. med. Assoc. 106, 266—271, 1936.

Grill, H.: Ein Fall von p. A. u. Magen-Ca. — Fol. Hämat. 54, 410—416, 1936.

Guillaume, A. C.: Étude physiopathologique sur le rôle hématopoiétique de l'estomac, Les anémies provoquées postopératoires des Gastrectomies. — Arch. des Mal. Appar. digest. 26, 1015—1029, 1936.

Gulland, G. L.: P. A. a symptom-complex rather than a disease. — Brit. med. J. Nr. 3484, 669—672, 1927.

Hangärtner: Dt. med. Wschr. 1930 II, 2000—2001.

Haring, W.: Magenpolypen u. p. A.-Syndrom. — Fortgeschr. Röntgenstr. 45, 521—531, 1932.

— Röntgenbefunde am Magen bei p. A. — Med. Klin. 1932 II, 1094—1097.

Harris, Seale: The etiologie of p. A. Is it secundary to hepatic infection, resulting in defiency of a liver-endocrine? Internat. clin. Bd. II, Ser. 38, 120—138, 1928.

Hartmann: zit. Dennig.

Hartfall, St. J.: The anemia of carcinoma of the stomach. — Lancet 1933 I, 74—76.

— Some Observation on achlorhydria and anemia. — Brit. med. J. 3812, 136—141, 1934.

Heinrichsdorf: zit. Brandes.

Hirschfeld: zit. Brandes.

Hochrein: Münch. med. Wschr. 1929, 32, 1325.

Isaaks, R., u. S. M. Goldhamer: Role of decreased amount of gastric secretion in production of p. A. — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 31, 706/7, 193.

Jones, Ch. M., E. B. Benedict u. A. O. Hampton: Variations in the gastric mucosa in p. A.: gastroscopic. surgical, and roentgenologic observations. — Amer. J. med. sci. 190, 596—610, 1935

Konjetzny: Beziehungen der chron. Gastritis zum Magen Ca. Verh. d. dt. Ges. f. Chir., 43. Kongreß 1914, u. Münch med Wschr. 1914, Nr. 20.

Lassen, H. C. A., u H. Krieger, Lassen: Yeast or vitamin B_2 as extrinsic factor in treatment of p. A. — Amer. J. med. sci. 188, 461—472, 1934.

Lazarus: zit. Brandes.

Lichtenstein, K.: Über die Disposition zur p. A. — Krankheitsforsch., Bd. 6, H. 3, 195—216, 1928.

Little, Zerfas u. Trusler: Chronic obstruction of the small bowel. The result of 2 entero enterostomies and apparently the cause of p. A. J. Amer. med. Assoc. 93, 1290—1291, 1929

Lottrup, M. C., u. K. Roholm: Veränderungen im Blutbild nach Magenresektion mit bes. Berücksichtigung der p. A. — Hosp. tid. 1933, 97—102 (dän.).

Lubarsch: zit. Brandes.

Lublin, Helge: On the anemia following gastric operations. — Amer. J. Digest. dis. a. nutrit. 3, 8—10, 1936.

Macht, D.: Studien über das Gift der p. A. — Naunyn Schmiedebergs Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 123, H. 5—6, 290—304, 1927.

Martius: Med. Klin. 1904. 8.

Meinertz: Dt. Arch. klin. Med. 162, 169. 1928

Melland, Ch. H.: Severe anemia with achlorhydria. — Brit. med. J. 3375, 820—822, 1933.

Melochii, W.: Anemia perniciosa con riperto di carcinoma gastrico. — Riforma med. 1933, 476—478.

Meulengracht, E.: 3 Fälle von Perniciosa bei Darmstenose. — Strasbourg med. Jg. 84, Nr. 19, 1926.

— Vorhandensein des antianämischen Faktors in Trockenpräparaten von Magenschleimhaut aus der Gegend von Kardia, Fundus u. Pylorus. — Vorl. Mitt. — Ugeskr. Läg. 1934, 179—187.

— Fortges. Untersuchungen über die Anwesenheit d. antianäm. Faktors in Präparaten von getrockneter Substanz aus Kardia, Fundus, Pylorus. IV Präp. aus der Kardiagegend. — Acta med. scand. 85, 50—78, 1935 (Stockh.).

— Präparate vom Duodenum. — Acta med. scand. 85, 79—88, 1935 (Stockh.).

Miller, T. G.: Addinonian Anemia and Ca. of the stomach in the same individuel. Report of 3 cases. Chronic gastritis as probable basis for both disease. — Internat. clin. I. Ser. 45, 167—181, 1935.

Minot, George R., u. William P. Murphy: Treatment of p. A. by special dic. J. Amer. med. Assoc., Bd. 87, N. 7, 470—476, 1926.

Morawitz, P.: Agastrische Anämien u. ihre Beziehungen zur p. A. — Arch. f. Verdauungskrankheiten 47, 305—317, 1930.

Morris, R. S. L. Schiff u. a.: Observations on the hematopoietic hormone (Addisin) in p. A. — Brit. med. J. Nr. 3753, 1050—1051, 1932.
Moschkowitz, E.: The relation of achlorhydria to p. A. — Arch. int. Med. 48, 171—186, 1931.
Moynihan: zit. Dennig.
Nägeli: Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik 1919.
— Ist die Biermer-Anämie eine konstitutionelle Krankheit? — Fol. hämat., Bd. 34, H. 1, 1927.
— Helvet. med. acta 3, 581—589, 1931.
Nyfeldt, A.: Fabersche Krankheit u. p. A. — Ugeskr. Läg. 1935, 472 bis 474 (dän.). — zit. Nägeli.
Page, R.: Morphologische u. funktionelle Röntgenbefunde bei p. A. — Wien. Arch. inn. Med. 26, 161—189 u. 413—458, 1935.
Poole u. Foster: Acta med. scand. (Stock.) 75, 198—204, 1931.
Pinke, J.: Magenpolypen u. Anämie. — Röntgenprax. 7, 793—797, 1935.
Rambach, H.: Über die Entwicklung von Magen-Ca. bei p. A. — Mschr. Krebsbekämpfung 4, 201—213, 1935.
Reimann, F.: Leber, Magen und Darm. Die p. A. als Ernährungs- und Stoffwechselkrankheit u. Erkrankg. d. Verdauungstraktes. Med. Klin. 1935 II, 1074/76.
Richards: Neue Beobachtungen über p. A. Ann. clin. med. 5, Nr. 10, 1927.
Rowlands, R. A., and S. L. Simpson: Addisonian anemia following gastrectomie and gastrojejunostomie. — Lancet 1932 II, 1202—09.
Ryti, Elsa: Darmsekretion u. p. A. — Duodekim, Bd. 43, Nr. 2, 81—87, 1927.
— Die Bakterienflora des Magens u. die p. A. — Duodekim (Helsingfors) 46, 393—399, 1930 (finnisch).
— Die Bakterienflora des Magens z. Zt. der Leberbehandlung. — Acta med. scand. (Stockh.) 76, 403—407. 1931.
Scheidel, H.: P. A. nach Magenresektion. Med. Klin. 1930 I, 247—248.
Schemensky, W.: Zur Pathologie der p. A. Therapeutische Erfolge mit Verfütterung getrockneten Schweinedarms. Dt. med. Wschr. 1935 I, 961.
Schmidt, W.: Neue Gesichtspunkte der klinischen Beobachtung von Perniciosakranken. — Dt. med. Wschr., Jg. 53, Nr. 30, 1264.
Seyderhelm, R.: Ergebnisse der Diätbehandlung der p. A. — Klin. Wschr., Jg. 7, Nr. 1, 105, 1928.
— u. a.: Intestinale p. A. beim Hunde durch experimentelle Dünndarmstriktur. — Krankheitsforschung, Bd. 4, H. 4, 1927.
Sharp, E. A.: An antianemic factor in dessicated stomach. — J. Amer. med. Assoc. 93, 749, 1929.
Silvermann, S.: P. A. followed by Ca. of the stomach. — Lancet 1936 II, 71.
Simpson, C. K.: A case of addisonian anemia with subacute combined degeneration of the cord. associated with Ca. of the stomach. — Guy's hosp. rep. 81, 392—406, 1931.

Sinek, F., u. F. Reimann: Studien zur Pathologie der p. A., II. u. III. Mitt., Bez. d. Dünndarmflora zum Krankheitsbild. Z. klin. Med. 117, 271—303, 1931.
Singer, K.: Physiologie u. Pathologie des Antiperniciosaprinzips. — Erg. inn. Med. 47, 421—546, 1934.
— Eiertherapie der p. A. — Wien. klin. Wschr. 1932 II 1063—1064.
Singer, H. A., u. Steigmann: Amer. J. Syph. a. Neur. 18, 444—457, 1934.
Stern, G.: Untersuchungen über Magen- u. Pankreasfunktion nach ausgedehnter Magenresektion. — Wien. klin. Wschr. 1929 II, 1560—1563.
Strandell: P. A., a study of 117 cases. Acta med. scand. Suppl., Bd. 40.
Strauß, M. B., u. W.B. Castle: The extrinsic (defieny) factor in pernicus and related anemies. — Lancet 1932 II, 111—115.
Sturgis, C. C., u. R. Isaaks: Dessicated stomach in the treatment of p. A. J. Amer. med. Assoc. 93, 747—749, 1929.
Thiele, W.: P. A. und Magen-Ca. unter besonderer Berücksichtigung ihres familiären Auftretens. — Klin. Wschr. 1936 I, 921—923.
Ungley, C. C.: P. A. following gastrectomie and splenectomie. — Lancet 1932 II, 1426.
— u. R. Moffet: Observations on Castles intrinsic factor in p. A. — Lancet 1936 I, 1232—1235.
Uotila, Unto: On the presence of antianemic activity in the ileal part of the small intestine (Prelim. Comm.) Acta med. scand. 89, 50—56, 1936
Weinberg: Z. klin. Med. 85, 1918.
— Dt. Arch. klin. Med. 126, 447, 1918.
Wilkinson, J. F., u. L. Klein: The relationship between the antianemic principles in stomach and liver. — Lancet 1933 II, 629—633.
— u. W. Brockbank: The importance of familial achlorhydria in the etiology of p. A. — Quart. J. Med. 24, 219—238, 1931.
Willcox: zit. Rowlands u. Simpson.
Wolf, K., u. F. Reimann: Analyse eines Falles von p. A. mit erhaltener HCl-Sekretion und mit Vorhandensein des Castleschen Fermentes (intrinsic factor) im Magen. — Z. klin. Med. 130, 782—807, 1936.

Lebenslauf.

Ich, Hans Joachim Linke, wurde am 13. September 1915 zu Berlin-Zehlendorf als Sohn des Studienrats Emil Linke und seiner Ehefrau Ilse, geb. Holzhausen, geboren. Ich besuchte von Ostern 1924 bis Ostern 1933 das humanistische Gymnasium in Zehlendorf, wo ich auch die Reifeprüfung ablegte. Mit dem Sommersemester 1933 begann ich mein Studium an der Universität Göttingen, um es dann in Berlin fortzusetzen. Hier bestand ich mit Abschluß des Winterhalbjahres 1933/34 das Vorphysikum und unterbrach anschließend mein Studium, um mich freiwillig zu einjährigem Heeresdienst zu melden, den ich dann bei der 5./R. R. 3 in Rathenow ableistete. Mit Abschluß des Sommersemesters 1936 bestand ich das Physikum. — Nach 5 klinischen Semestern meldete ich mich im Frühjahr 1939 zum Staatsexamen. das ich Ende August 1939 beendete. Am 5. September 1939 erhielt ich meine Bestallung als Arzt.